



PCT/FR/2004/02780

REC'D 14 JAN 2005	
WIPO	PCT

BREVET D'INVENTION

BEST AVAILABLE COPY

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 29 OCT. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08.
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

OB 540 @ W / 010801

Réservé à l'INPI	
REMISE DES PIÈCES DATE : 28 OCT 2003	URGENT INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	0312605
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	28 OCT. 2003
Vos références pour ce dossier (facultatif) 34534/FR	

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSEE

BREESE-MAIEROWICZ
3 avenue de l'Opéra
75001 PARIS

Confirmation d'un dépôt par télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE	
Demande de brevet	<input checked="" type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie
Demande de certificat d'utilité	<input type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes
Demande divisionnaire	<input type="checkbox"/>
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale	<input type="checkbox"/> N° Date
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale	<input type="checkbox"/> N° Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

UTILISATION DE POLYMIÈRES BIOCOMPATIBLES POUR LA PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE, DERMATOLOGIQUE OU COSMÉTIQUE DESTINÉE À LA PRÉVENTION, AU SOULAGEMENT OU AU TRAITEMENT DES GÈNES, DÉSAGRÉMENTS ET DOULEURS

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE	
Pays ou organisation	Date
Pays ou organisation	Date
Pays ou organisation	Date
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)	
<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale	
ORGANES TISSUS RÉGÉNÉRATION RÉPARATION REMPLACEMENT OTR3	
Prénoms	
S.A.R.L.	
N° SIREN	
4 3 2 3 7 3 0 5 8	
Code APE-NAF	
17 3 1 Z	
Domicile ou siège	Rue
	33 avenue Pierre Brossolette
	Code postal et ville
19 4 0 0 0 CRÉTEIL	
Pays	France
Nationalité	France
N° de téléphone (facultatif)	N° de télécopie (facultatif)
Adresse électronique (facultatif)	
<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	

Remplir impérativement la 2^{me} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2



REMISE DES PIÈCES DATE	Réserve à l'INPI
28 OCT 2003	
75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	0312605
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

DB 540 @ W / 010801

Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		34534/FR
6 MANDATAIRE (<i>s'il y a lieu</i>)		
Nom		BREESE
Prénom		Pierre
Cabinet ou Société		BREESE-MAJEROWICZ
N ° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	3 avenue de l'Opéra
	Code postal et ville	75001 Paris
	Pays	France
N ° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 77
N ° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 78
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		office@breese.fr
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		
<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)		
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		
Uniquement pour les personnes physiques		
<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention <i>(joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence)</i> AG		
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE <i>(Nom et qualité du signataire)</i> BREESE Pierre 921038		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

UTILISATION DE POLYMIÈRES BIOCOMPATIBLES POUR LA PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE, DERMATOLOGIQUE OU COSMÉTIQUE DESTINÉE À LA PRÉVENTION, AU SOULAGEMENT OU AU TRAITEMENT DES GÊNES, DÉSAGRÉMENTS ET DOULEURS.

La présente invention concerne le domaine de la prévention, du soulagement ou du traitement de la douleur ou des gênes, notamment en matière de confort, d'améliorations ou de protection des irritations, picotements et démangeaisons. L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de polymères biocompatibles de formule générale AaXxYy, aussi désigné RGTA, défini ci-après, pour la préparation d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique destinée à la prévention, au soulagement ou au traitement des gênes, désagréments et douleurs.

On connaît dans l'art antérieur des composés désignés HBGFPP possédant la capacité d'accélérer les processus de réparations des lésions :

- de tissus nerveux comme décrit dans le brevet FR 94/03806,
- de tissus musculaires dans le brevet US 5,852,003, et
- du tractus digestif dans le brevet US 5,852,004.

Il a également été décrit dans le brevet FR 98/09309 une famille de molécules, désignées RGTA, qui présentent des propriétés remarquables, notamment, des effets protecteurs contre les radicaux libres, des effets de prévention de la formation de fibroses et des effets de régulation de l'homéostasie tissulaire en général et des tissus osseux en particulier.

Ainsi les RGTA ont été décrits comme agents de cicatrisation de lésions de la peau, de la cornée, des os

plats et longs, des tissus ischémiques comme les tissus des muscles squelettiques ou cardiaques ou nerveux, ou encore des maladies neurodégénératives ou encore des tissus irradiés. Les HBGFPP, et plus particulièrement les RGTA, sont donc des agents favorisant la cicatrisation et la régénération tissulaire en général quels que soient les types de lésions et ce, dans la mesure où ils agissent comme agents de potentialisation et de protection des facteurs de croissance.

Il a également été rapporté dans la demande de brevet français publiée sous le No. 2 718 025, que les HBGFPP sont des agents présentant des activités anti-inflammatoires en inhibant certaines enzymes de l'inflammation comme l'élastase leucocytaire.

Par ailleurs, la demande de brevet français publiée sous le No. 2 461 724 ainsi que le brevet US 4,740,594 décrivent les dérivés de dextran contenant des résidus carboxyméthyle, carboxyméthyle benzylamide sulfonate (dérivés carboxylés et sulfatés de dextran) présentant des activités anti-inflammatoires par inhibition du complément. Plus récemment, ces mêmes propriétés ont été rapportées pour des dérivés sulfatés de fucans ou de dextran dépourvus de groupement benzylamine (Fisher, et al., *Mol Immunol.*, 1994, 31 (4) p 247 et Maiga et al., *Carbohydrate Polymers*, 1997, 32, 89-93).

Il a maintenant été mis en évidence une activité des polymères biocompatibles sur la douleur. En effet, ces composés montrent une capacité insoupçonnée de diminuer, soulager ou supprimer la douleur indépendamment des activités de régénération. Ces effets ont été observés dans les quelques minutes suivant l'application de polymères biocompatibles et leur action de soulagement de la douleur ou l'effet du sentiment de confort qui en résulte ont duré plusieurs heures, voire plusieurs jours. Ces effets sont

obtenus à chaque nouvelle application de polymères biocompatibles. Ces composés agissent non seulement sur des tissus lésés ou irrités mais également sur des tissus sains sans que les lésions tissulaires soient nécessairement visibles.

Ces effets de soulagement et sur le traitement de la douleur et le sentiment de confort ont été observés dans tous les types de douleur, quelles que soient l'origine de la douleur ou la nature des tissus concernés, par application locale ou systémique. Ces effets ont été observés plus particulièrement sur des tissus de surface en contact direct avec l'extérieur comme la peau, la cornée, ou le tympan ou sur des tissus en contact indirect comme les muqueuses du tractus digestif ou des voies pulmonaires. Des douleurs sur des tissus plus profonds et donc plus difficilement accessibles comme les muscles, les tendons ou les articulations (genoux, coude), ou les os du pied après chirurgie orthopédique ont été soulagées par application locale sur la peau au niveau de la zone de souffrance ou par injection locale ou systémique. L'application de polymères biocompatibles peut se faire d'une manière préventive, juste après la lésion, sur le site de la lésion et prévenir ou atténuer significativement la douleur. De même, l'application sur une peau, non lésée et apparemment saine mais sensible et donnant un sentiment d'inconfort décrit dans l'expression «nerfs à fleur de peau » provoque dans certains cas un sentiment de confort et de bien être, il en est de même chez des personnes âgées ayant des peaux rugueuses et sèches dites « en peau de lézard ». Ces effets sont donc très différents des effets de stimulation de la cicatrisation et régénération tissulaires décrits dans l'art antérieur tant par leur nature que par la rapidité avec laquelle ils sont perçus.

En conséquence, l'invention a pour objet l'utilisation d'un polymère biocompatible répondant à la formule générale (I) suivante

A_aX_xY_y (I)

dans laquelle :

A représente un monomère,

X représente un groupement RCOOR',

Y représente un groupement O ou N-sulfonate fixé sur A et répondant à l'une des formules suivante -ROSO₃R', -RNSO₃R' dans lesquelles :

R représente une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée et qui peut contenir un ou plusieurs cycles aromatiques et R' représente un atome d'hydrogène ou un cation.

a représente le nombre de monomères,

x représente le taux de substitution des monomères A par des groupements X,

y représente le taux de substitution des monomères A par des groupements Y,

pour la préparation d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique destinée à la prévention, au soulagement et/ou au traitement des gênes, désagréments et douleurs.

Les monomères A, identiques ou différents, sont choisis parmi les sucres, les esters, les alcools, les acides aminés, les nucléotides, de façon à former un squelette polymérique de nature polyester ou polyalcool ou polysaccharidique, ou encore du type des acides nucléiques ou des protéines.

Parmi les polyesters, ils peuvent être des copolymères de biosynthèse ou synthèse chimique comme des polyesters aliphatiques ou ceux d'origine naturelle comme les polyhydroxyalcanoates.

Les polysaccharides et leurs dérivés peuvent être d'origine bactérienne à chaîne simple comme les polyglucoses (dextran, cellulose, bêta glucan) ou d'autres monomères, avec des unités plus complexes comme pour les xanthanes (glucose, mannose et acide glucuronique) ou encore des glucuronanes et glucogluconane.

Les polysaccharides peuvent être d'origine végétale à simple chaîne comme la cellulose (glucose), ou les pectines (acide galacturonique), les fucanes, l'amidon ou plus complexe comme les alginates (acide galuronique et manuronique), d'origine fungique comme le steroglucane ou d'origine animale comme les chitines ou le chitosan (glucosamine).

La présente invention concerne, tout particulièrement, des polymères peu dégradés par les glycanases de mammifères et/ou de bactéries et présentant une faible activité anticoagulante. Par « peu dégradés par les glycanases », on entend, dans le cadre de la présente invention, des polymères qui mis en solution avec ces glycanases sont dégradés à moins de 50% alors que, dans les mêmes conditions, les substrats glycosaminoglycans de mammifères sont dégradés de 100%. Une méthode de mesure est donnée dans l'exemple 1. Par « faible activité anticoagulante », on entend, dans le cadre de la présente invention, une activité anticoagulante inférieure au dixième de celle de l'héparine (<20 UI). Par conséquent, sont exclus de la présente invention les glycosaminoglycans d'origine animale comme l'héparine et les héparanes sulfates, les chondroitines, dermatanes ou kératane sulfates et l'acide hyaluronique.

De préférence, le nombre de monomères A, défini dans la formule (I) par « a » est tel que la masse desdits polymères de formule (I) est supérieure à environ 2000 daltons (ce qui correspond à 10 monomères de glucose). De

plus, la masse desdits polymères de formule (I) est inférieure à environ 2000000 daltons (ce qui correspond à 10000 monomères de glucose). De façon avantageuse, la masse desdits polymères de formule (I) est comprise entre environ 30 et environ 100 kdaltons.

De façon préférée, le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par les groupements X défini dans la formule générale (I) par « x » est compris entre environ 20 et 150%, et de préférence est de l'ordre de 50%.

De façon avantageuse, le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par les groupements Y défini dans la formule générale (I) par « y » est compris entre environ 30 et 150%, et de préférence est de l'ordre de 100%.

Dans la définition des taux de substitutions ci-dessus, on entend par un taux de substitution x de 100 %, le fait que chaque monomère A du polymère de l'invention contient statistiquement un groupement X. De même, on entend par un taux de substitution y de 100 %, le fait que chaque monomère du polymère de l'invention contient statistiquement un groupement Y. Les taux de substitution supérieurs à 100 % traduisent le fait que chaque monomère porte statistiquement plus d'un groupement du type considéré; à l'inverse, les taux de substitution inférieurs à 100 % traduisent le fait que chaque monomère porte statistiquement moins d'un groupement du type considéré.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, le radical R dans les polymères décrits ci-dessus n'est pas la benzylamine ou la benzylamine sulfonate. En effet, la présence de benzylamine, bien que ne nuisant pas à l'action anti-douleur, n'est pas souhaitable, car elle est susceptible d'induire une toxicité des polymères biocompatible de formule (I).

De façon avantageuse, les radicaux R préférés sont choisis parmi un groupement alkyle, allyle, aryle, linéaires ou ramifiés.

Les polymères biocompatibles utilisables dans le cadre de l'invention peuvent comprendre en outre des groupements chimiques fonctionnels Z, différents de X et Y, capables de conférer auxdits polymères des propriétés biologiques ou physicochimiques supplémentaires. La formule générale des polymères biocompatibles contenant en plus un groupe Z utilisables dans le cadre de la présente invention est donnée dans la figure 1 en annexe.

De façon préférée, le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par des groupements Z représente par « z » dans la figure 1 est compris entre 0 et 50 %, et de préférence de l'ordre de 30%.

De façon avantageuse, le groupement Z dans les polymères biocompatibles utilisables dans le cadre de la présente invention est une substance capable de conférer auxdits polymères une meilleure solubilité ou lipophilie.

Dans une première forme de mise en œuvre, les groupements Z dans les polymères biocompatibles utilisables dans le cadre de la présente invention sont identiques ou différents et sont des acides aminés, des acides gras, des alcools gras, des céramides, ou des dérivés de ceux-ci, ou encore des séquences nucléotidiques d'adressage.

Dans une seconde forme de mise en œuvre, les groupements Z dans les polymères biocompatibles utilisables dans le cadre de la présente invention sont identiques ou différents et sont des agents thérapeutiques ou de diagnostic.

Les groupements X, Y et Z peuvent être fixés directement sur le monomère A ou bien fixés les uns aux autres, l'un seulement étant fixé au monomère A.

Ainsi, les groupements Z peuvent être fixés par covalence directement sur les monomères A ou fixés par covalence sur les groupements X et/ou Y.

Mais, les groupements Z peuvent aussi être conjugués aux polymères de formule (I) par des liaisons autres que covalentes, comme des interactions ioniques ou hydrophiles, selon la nature de A, X et Y.

Lors de ses travaux, la Demanderezze a testé des polymères biocompatibles à base de glucose comme ceux dérivés du dextran, de la cellulose ou de bêta glycan ou encore à base de glucuronane ou de glucogluconane ou de fucanes ou encore de d'alginate. Ces polysaccharides ont été transformés en RGTA par addition de groupements carboxyliques, sulfates et des substitutions Z de différentes natures et les structures sont résumées dans le tableau 1 ci-après.

Ont également été testés des polymères biocompatibles polyesters comme le copolymère d'acide malique décrits dans la publication de Jeanbat-Mimaud et al. (*« Bioactive functionalized polymers of malic acid for bone repair and muscle regeneration », Journal of Biomaterials Sciences, Polymer Edition, 2001, vol. 11, p979-991*).

Ainsi, les travaux de la Demanderezze ont permis de montrer que l'application locale de polymères biocompatibles lors du traitement de lésions cutanées provenant, par exemple, de brûlures superficielles comme les expositions au soleil ou au rayonnement laser (resurfacing) ou profondes ou encore d'ulcérasions liées à des pathologies vasculaires ou diabétiques induisant de fortes souffrances, les malades ont pu être soulagés de ces souffrances après administration locale de polymères biocompatibles et ceci dans les premières heures suivant l'agression du tissus et donc bien avant que le processus de cicatrisation ne puisse être observé. Dans les cas extrêmes où ces patients étaient depuis plusieurs mois sous antalgiques puissants comme la morphine, l'effet de soulagement a été sensible rapidement

après application des polymères biocompatibles et l'effet antidouleur tellement puissant qu'après une quinzaine de jours ces patients n'avaient plus besoin de traitement antalgique alors que, dans certains des exemples, ces patients étaient sous morphine depuis plus deux ans.

Toujours sur les lésions cutanées, la Demanderesse a observé une diminution des souffrances liées à des gerçures ou encore aux boutons de fièvre dont les ulcération limbiales induites étaient à la fois moins douloureuses et réduites.

De même, les effets douloureux induits par des piqûres d'insectes ont été atténus. D'une manière générale, la Demanderesse a observé les effets antidouleur par simple application de polymères biocompatibles sur toutes les lésions et irritations cutanées, incluant le cuir chevelu. Les lésions pouvant être de toutes origines ainsi dans des pathologies graves comme le psoriasis ou autres maladies prenant des formes hyperkératosiques, dans les dermites de contact ou lors d'irritations mécaniques ou provoquées par des produits chimiques.

Les mêmes observations ont été obtenues pour des souffrances d'autres tissus que la peau et notamment ceux en contact direct avec l'environnement. Ainsi lors des traitements des ulcères de cornées, nous avons observé un soulagement des animaux et une bien meilleure acceptation du traitement comme si ce traitement soulageait les douleurs liées à l'ulcération et ce dès les premières minutes suivant l'ulcération. Les effets de soulagement observé selon les cas étaient de plusieurs heures et reproduits à chacune des instillations des polymères biocompatibles.

Nous avions déjà décrit que les polymères biocompatibles accéléraient les processus de cicatrisation des lésions du tractus digestif mais nous n'avions pas prêté attention sur nos modèles animaux aux effets antidouleur de

ces traitements. Alors que nous mettons en œuvre les inventions nous constatons que les douleurs acides de l'estomac sont très rapidement soulagées, bien avant que les processus de cicatrisations puissent l'expliquer. Il en est de même pour les cas de lésions des gencives, et des tissus buccaux qui dans leur ensemble sont rapidement soulagés après un bain de bouche ou un brossage des dents avec une solution de polymères biocompatibles. Les aphtes ne donnent plus cette sensation de brûlure et semblent moins sensibles aux agressions comme l'exposition à des aliments acides ou caustiques. De même les irritations des muqueuses anales ou génitales sont soulagées par l'application de polymères biocompatibles en solution ou en crème.

Ce même soulagement a été observé après intoxications et brûlures pulmonaires dont les origines étaient l'inhalation de fumées provenant de feux ou des gaz toxiques. Dans ce cas, le polymère biocompatible a été inhalé après avoir été mis en aérosol.

De même nous avons observé que l'injection locale ou l'application en pommade des polymères biocompatibles au niveau des zones douloureuses des tendons comme pour le coude ou encore le genou soulage rapidement et d'une manière durable la douleur. Ainsi sur plusieurs tendinites du coude comme les "tennis elbow", ou les tendons ischémisés du genoux comme dans la maladie de Otschsch Good Schlatter ou encore sur des souffrances des tendons des pieds comme le tendon d'Achille chez les sportifs des effets de soulagement des douleurs ont été observées. Le même traitement a été appliqué aux chevaux de courses souffrant de tendinites des zones articulaires des pattes. Ainsi une série d'injections dans la zone péritendineuse de quelques microlitres de polymères biocompatibles à 100 microgrammes par ml a permis de soulager la douleur et ce soulagement s'est manifesté par une absence de claudication après une quinzaine de jours. Le

traitement a été poursuivi avec une fréquence hebdomadaire et une reprise de l'entraînement après deux mois a montré une absence de douleur à la palpation.

Des mêmes observations de soulagement ont été observées après administration locale de polymères biocompatibles au niveau des lésions du cartilage soit par injection intra articulaires du RGTA seul ou en association avec de l'acide hyaluronique ou après administration percutanée par massages autour de l'articulation.

Des effets antalgiques ont été également observés après chirurgies orthopédiques des articulations. Ainsi la chirurgie visant à redresser les os des métatarses chez des malades atteints d'algus Valgus et de déformation des autres orteils sont très douloureuses et le patient souffre au réveil et pendant plusieurs jours. L'injection de polymères biocompatibles par voie intramusculaire le lendemain de l'opération et après une nuit de fortes douleurs malgré une administration d'antalgiques puissants a induit un net soulagement qui s'est maintenu pendant 1 jour. L'injection réitérée le 4^{ème} et 8^{ème} jour a permis au patient une convalescence sans douleur alors que, sans ce traitement à base de polymères biocompatibles, la douleur persiste plusieurs semaines et le soulagement du malade n'est obtenu que par un traitement continu d'antalgiques. Il en serait de même pour d'autres chirurgies.

Par conséquent, la présente invention concerne l'utilisation d'un polymère biocompatible tel que décrit ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique ou dermatologique destinée à prévenir, à soulager et/ou à traiter des douleurs induites par des lésions chez un individu au niveau d'une zone de contact avec un milieu extérieur.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par « lésions d'une zone de contact avec un milieu extérieur » aussi bien les lésions cutanées, les lésions de la cornée, les lésions du tympan, les lésions du tractus digestif (lésions buccales, anales, stomacales, etc...), les lésions du tractus respiratoire telles que les lésions pulmonaires et les lésions du tractus uro-génital. De façon préférée, les lésions cutanées que visent à prévenir, à soulager et/ou à traiter les compositions contenant un polymère biocompatible tel que décrit dans l'invention sont choisies parmi les lésions induites par les brûlures superficielles dues aux expositions solaires ou au rayonnement laser, les ulcérations liées à des pathologies vasculaires ou diabétiques, les gercures, les ulcérations limbiales causées par des boutons de fièvre, les lésions causées par les piqûres d'insectes, par des irritations mécaniques ou par des produits chimiques comme les acides, les maladies hyperkératosiques telles que le psoriasis ou les dermatites de contact...

La présente invention concerne également l'utilisation d'un polymère biocompatible tel que décrit ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à prévenir, à soulager et/ou à traiter des douleurs au niveau des tendons, des cartilages et/ou des articulations.

Par « douleur au niveau des tendons », on entend, dans le cadre de la présente invention, aussi bien les douleurs induites par des tendinites au niveau des tendons du pied, du coude ou des articulations que les douleurs induites au niveau de tendons ischémisés comme dans la maladie de Otschsch Good Schlatter.

La présente invention vise donc à offrir une nouvelle méthode de prévention, de soulagement et/ou de traitement des douleurs listées ci-dessus.

Le polymère biocompatible est associé dans les médicaments selon l'invention avec tout véhicule pharmaceutiquement acceptable connu de l'homme du métier adapté au mode d'administration utilisé. Ainsi, les médicaments selon l'invention peuvent être administrés par voie systémique, locale, orale ou en implant sous forme d'une pommade, d'une crème, d'un bain de bouche, d'un aérosol, d'une injection, etc... Les exemples qui suivent décrivent plus précisément des modes d'administration préférés des compositions utilisées dans le cadre de la présente invention.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un polymère biocompatible tel que défini précédemment pour la préparation d'une composition de confort et notamment cosmétique pour la prévention et le soulagement des gènes et désagréments cutanés tels que picotements, irritations, démangeaisons et tiraillements cutanés.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples qui suivent et qui concernent la préparation et la formulation des polymères biocompatibles utilisés dans le cadre de la présente invention et qui décrivent également leur activité anti-douleur. Ces exemples sont donnés à titre illustratif et ne sauraient été interprétés comme limitant la présente invention.

Exemple I : Préparation, mesure de résistance aux glycanases et formulation des polymères biocompatibles.

1) Exemple de préparation.

Le médicament est obtenu par synthèse à partir d'un dextrane (Amersham Pharmacia T40 USP). Le procédé de synthèse comporte deux étapes de greffage chimique, une carboxyméthylation et une O-sulfonation.

a) Protocole de carboxyméthylation.

75 mL d'une solution de dextrane T40 (15 g, 92.5 mmol) dans de l'eau Milli-Q et 48 mL d'une solution contenant 29,6g (740 mmol) de soude sont préparés simultanément. La température des deux solutions est abaissée à 4°C avant de verser doucement la solution de soude dans la solution de dextrane. Le mélange réactionnel est agité pendant vingt minutes à 4°C. Après addition progressive de 30,6 g (323.8 mmol) d'acide chloroacétique, la température du mélange réactionnel est amenée à 50°C pendant cinquante minutes avant d'être neutralisé par de l'acide acétique (pH 7).

La solution obtenue après refroidissement est filtrée sur une membrane de 0,45 μm (Millipore), le volume est porté à deux litres et du chlorure de sodium est additionné pour obtenir une concentration finale de 1M. Le sel de sodium du carboxyméthyldextrane est purifié par ultrafiltration à flux tangentiel sur une membrane de seuil de coupure de 10 000 Dalton (Pellicon®, Millipore). Deux lavages successifs sont effectués à volume constant tout d'abord avec 2,5 l de chlorure de sodium 1M, puis avec 18 l d'eau milli-Q. Le carboxyméthyldextrane est concentré puis le système d'ultrafiltration est rincé avec 250 ml d'eau Milli-Q.

La solution finale est déshydratée par lyophilisation.

b) Protocole de sulfatation.

Le CMD, sous forme de sel de sodium, étant insoluble en milieu organique, il est nécessaire dans un premier temps, d'acidifier le polymère par percolation sur une résine échangeuse d'ions (Amberlite IR 120) pour générer un CMDH^+ . Cette forme en solution est ensuite lyophilisée. Le produit se présente alors sous forme de fibres cotonneuses de couleur blanche.

Le CMDH^+ (6 g, 32 mmol) est mis en solution dans un mélange de FA (45 mL), de DMF (180 mL) et de 2-méthyl-2-

buténe (45 mL) à 30°C. Le complexe de trioxyde de soufre, SO₃ / DMF (24.3 g, 160 mmol) est additionné à cette solution. On laisse réagir deux heures à 30°C sous agitation. Le mélange réactionnel est neutralisé par de l'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO₃, 5 %) jusqu'à pH = 7.

Après filtration sur une membrane de 0,45µm (Millipore), le volume est porté à deux litres et du chlorure de sodium est additionné pour obtenir une concentration finale de 1M. Le sel de sodium du carboxyméthyldextrane sulfate est purifié par ultrafiltration à flux tangentiel sur une membrane de seuil de coupure de 10 000 Daltons (Pellicon®, Millipore). Deux lavages successifs sont effectués à volume constant tout d'abord avec 5 l de chlorure de sodium 1M puis avec 18 l d'eau milli-Q. Le carboxyméthyldextrane sulfate est concentré, puis le système d'ultrafiltration est rincé avec 250 ml d'eau Milli-Q.

La solution finale est déshydratée par lyophilisation.

Le degré de substitution (ds) des groupes carboxyméthyle (dsCM) se définit comme étant le degré de substitution par unité de glucose des groupes carboxyméthyle et le dsS se définit comme le degré de substitution par unité de glucose des groupes sulfates. Le produit OTD 70 obtenu répond aux critères analytiques suivant :

dsCM : 0,25 à 0,75

dsS : 0,80 à 1,30

Dans les exemples ci-dessous, les polymères biocompatibles ont été préparés en solution de sérum physiologique.

2) Mesure de résistance à la digestion par les glycanases.

Est présentée ci-après une étude comparative des effets des glycanases sur les RGTAs et sur les substrats naturels que sont les glycosaminoglycans de mammifères. Les

glycanases utilisées provenant de chez Sigma (US) sont les chondroïtinases ABC, l'héparitinase 1 et l'héparinase. La Hyaluronidase est de chez Seikagaku (Japon). Toutes ces enzymes sont d'origine bactérienne.

Les deux premières sont mises en solution par 2 unités dans 100 µl de tampon acétate 100 mM à pH 7,4, alors que les héparitinases et héparinases sont à 50 milliunités par ml de tampon 10 mM Sodium Acétate pH 7,0, avec 0,5 mM de calcium acétate et 100 µg/ml de BSA.

Les GAG substrats de référence ont été de la chondroïtine sulfate A (CSA) d'origine bovine, la chondroïtine B (CSB) d'origine porcine, la chondroïtine sulfate C (CSC) de cartilage de requin et de l'héparine (HS) d'origine bovine. Ces GAG ont été mis en solution à 200 mg/ml dans le tampon acétate à 100 mM à pH 7,4. Les RGTA ont été mis en solution à 400 mg/ml.

Les conditions d'incubation ont été de 6 heures à 37°C et la formation de fragments après digestion par ces enzymes, a été réalisée après un marquage des GAG du milieu réactionnel par de l'acide anthracique (Fluka) ; une séparation par HPLC est réalisée à l'aide d'une colonne d'exclusion TSK 3000 PWXKL N°3 PWXO4B333_ dans une phase mobile de tampon acétate en 1M NaCl sous un débit de 1ml/min et un temps d'élution de 120 min. La détection est réalisée à l'aide d'un détecteur Infra rouge réglé à une longueur d'ion d'excitation à 310 nm et d'émission à 410 nm, l'analyse est réalisée au travers d'un logiciel Eurochrom. Les mesures des activités de dégradation des différentes enzymes sont calculées par intégration des pics séparés par chromatographie en fonction du temps de la réaction. La surface du pic du GAG ou RGTA au temps zéro étant le référentiel de 0% de dégradation.

Le tableau 1 ci-dessous représente le % de dégradation après 6 heures à 37°C.

Tableau 1

	Glycanases			
	ChA BC	Hyaluronidase	héparinase	héparitinase
CSA	100		7,2	26,2
CSB	100		12	27
CSC	100		20	25
Heparine	100		100	100
Acide Hyaluronique		100	100	100
RGTAOTD120	20	25	23	23
RGTAOTD70	20	22	27	15
RGTA-E87	10	10	15	15
RGTA-G-36	5	5	5	5
RGTA-E 82	5	5	5	5
RGTA-21	5	5	5	5
RGTA-E 61	5	5	5	5
RGTA-E57	nd	dn	5	nd
RGTA-MP4	nd	nd	5	nd
RGTA-FU	nd	nd	5	nd
RGTA-LG	nd	nd	5	nd
RGTA-XA	nd	nd	5s	nd

3) Formulations.

Les préparations utilisées par administration locale sont à des concentrations de 100 microgrammes de polymères biocompatibles par millilitre de solution ou pommade (volume final) sauf indication contraire. Les modes d'application locale ont été par dépôt direct de gouttes sur la lésion douloureuse, instillation, absorption par voie buccale, contact par rinçage de bouche, ingestion ; par aérosol, inhalation, par imprégnation d'une gaze ou d'un pansement et application de la gaze ou du pansement imprégné sur la zone douloureuse, par injection sous-cutanée au voisinage de la zone douloureuse.

En formulation de pommade, les compositions suivantes ont été réalisées à l'aide de gel de carboxyméthylcellulose de sodium (Aqualon) à 4,5% complément à 100% ou encore en gel neutre d'hydroxypropylcellulose (Kucel d'aqualon type 99MF EP) à 3% complément à 100% ou encore de la pommade

d'hydricérine à 33% (H/L (phase Hydrophile dispersée dans une phase Lipophile, comme l'excipient de chez Roc ® contenant de la vaseline, de l'huile de paraffine, des glycérides, des éthers de polyoxylène et de la cérarine) complément à 100%).

Pour les solutions injectables par voie systémique, le RGTA était en solution de serum physiologique à 1,5mg/kg, sauf autrement spécifié.

Le tableau 2 ci-après précise les types de polymères biocompatibles (poids moléculaires, types et degrés de substitution) utilisés dans les différents exemples.

Tableau 2

Exemple ^a	Polymères biocompatibles	Structure de départ	Structure			
			Poids mol. ^b	Z	X=CM x	Y=SO ₃ y
1,3	RGTAOTD2 01	dextran	2	-	0,4-0,5	0,7-1
		RGT AOTD2 02	10	-	0,4-0,5	0,7-1
Tous les exemples	RGT A OTD70	dextran	40	-	0,4-0,5	0,7-1
3	RGTAE-87	dextran	70	-	0,39	1,10
3	RGTAC-17	dextran	200	-	0,48	1,15
3	RGTAC-6	dextran	500	-	0,43	1,30
3	RGTAC-21	dextran	2000	-	0,52	0,93
1, 3, 5, 6, 7, 8	RGTAE-97	dextran	40 à 2000	-	0,38	1,17
1, 3, 5, 8, 10	RGTAG-36	dextran	10	Phenylalanine methyl ester	0,59	0,83
3, 5, 6, 12	RGTAC-27	dextran	40	Phenylalanine methyl ester	0,76	0,81
						0,18

3, 13	RGTAC 29	dextran	200	Phenylalanine methyl ester	0,57	0,87	0,18
3, 13	RGTAC -31	dextran	500	Phenylalanine methyl ester	0,46	0,88	0,27
3, 6	RGTAC -32	dextran	2000	Phenylalanine methyl ester	0,47	0,88	0,22
1, 3, 5, 6	RGTAE -82	dextran	40	acetate	0,4	1,00	0,18
1, 3, 5, 6, 10	RGTA-21	dextran	40	benzylamine	0,82	0,95	0,47
3, 11, 12, 13	RGTAE -61	cellulose	-90	-	0,39	1,13	-
3	RGTAE -57	β -glucan	nd	-	1,04	0,89	-
1, 3		Carboxy Methylcellulose					
1, 3, 5, 6		Glucuronane	200	acetate	1	-0,85	0,70
3		glucogluconura ne	550		0,5	0,9	
3, 5, 6	RGTA MP4	Copolymer Acide Malique	6300	S-Butyl	0,65	0,25	0,10
3,	RGTAFU	Fucane	nd		0,7	1,8	
3, 5, 6,	RGTALG	alginate	nd		1	0,7	
3, 5, 6	RGTAXA	Xanthane	nd		0,7	1,1	
3, 5, 6	control	Polypensosulfa te	4 à 6000				

a : exemple pour indiquer le numéro du ou des exemples dans lequel (lesquels) ledit polymère biocompatible est utilisé.

b : poids mol. Pour indiquer le poids moléculaire du squelette initial servant à la synthèse du polymère biocompatible exprimé en kDa.

nd pour non déterminé.

Exemple II : Effets anti-douleurs des polymères biocompatibles.

1) Exemple 1 : Brûlures superficielles de la peau après exposition au soleil.

Des brûlures du premier degré induites par une exposition prolongée aux radiations du soleil ont été traitées par des compositions contenant au moins un polymère biocompatible. Les brûlures se situaient au niveau du visage, du dos, du ventre, des bras, des jambes et/ou des pieds. Pour les personnes exposées d'une manière bilatérale, un seul des deux côtés ou membres exposés a été traité en gardant comme témoin l'autre côté ou membre. Les personnes dans le cadre de cette étude sont des adultes ou des enfants des deux sexes et d'âges allant de 5 ans à 60 ans. L'exposition au soleil se manifestait par une rougeur et hypersensibilité à la douleur avec, dans certains cas, un début de formation de cloques. Toutes les personnes avaient des atteintes après des expositions de durées variables, parfois d'une heure seulement, parfois de plusieurs heures par exemple au soleil des Bahamas entre 11H et 17H dans la première période d'Avril. Il s'agissait pour tous d'une première exposition après la période hivernale. Le soir vers 21H, quinze personnes souffrant de douleurs moyennes ou fortes mais permanentes ont été traitées par application locale d'une solution de polymères biocompatibles à 100 microgrammes par ml dans du sérum physiologique dans un excipient de méthylcellulose afin de donner une légère consistance pâteuse à la solution et faciliter son application et son adhésion sur la peau. Les volumes utilisés étaient juste suffisants pour recouvrir la surface de la zone à traiter et l'application consistait à un très léger passage du creux de la main afin d'étaler la solution pâteuse de polymères biocompatibles.

Dans tous les cas, ces personnes ont constaté un soulagement très net dans un délai de 10 à 30 minutes, voire

une disparition de la sensation de douleur du côté traité au polymère biocompatible (dos, ventre, visage ou membre) alors que le côté controlatéral était toujours douloureux et restait très sensible au toucher. La douleur n'était pas réapparue le lendemain matin sur les régions traitées alors qu'elle était toujours persistante dans les zones brûlées non traitées. Selon l'importance de la brûlure et selon les cas après une vingtaine d'heures, la douleur était réapparue et le traitement était alors répété. Dans ces exemples, la douleur avait disparu après 48H dans tous les cas car il s'agissait de brûlures encore superficielles.

Des observations analogues ont été enregistrées avec application de polymère biocompatible seulement en sérum physiologique, aux mêmes concentrations que décrites ci-dessus.

Dans d'autres exemples similaires, le polymère biocompatible avait également un effet de soulagement de la douleur même si son application était réalisée sur une peau préalablement traitée avec des produits contenant des graisses comme de la vaseline ou de la Biaffine (Medix). La seule contrainte était alors de veiller à bien étaler la solution aqueuse de polymère biocompatible de manière à ce qu'elle ne coule pas à côté de la zone à traiter lors de l'application sur la peau. Ces mêmes effets ont été observés même si le polymère biocompatible a été appliqué plus tardivement après la brûlure.

Les effets du polymère biocompatible sont indépendants de ceux de l'aspirine ou du paracétamol ou d'autres agents anti-inflammatoires ou antalgiques souvent associés au soulagement de la douleur comme c'est le cas après une brûlure par le soleil. Ainsi, les effets différentiels

antalgiques du polymère biocompatible se démarquent et s'ajoutent à ceux de ces agents et lorsqu'un seul côté brûlé est traité avec un polymère biocompatible chez une personne qui a absorbé (par voie orale) de l'aspirine ou du paracétamol (jusqu'à 1 gramme toutes les 6 heures), le côté brûlé traité avec un polymère biocompatible est plus soulagé que le controlatéral. La même expérience a été reproduite sur une dizaine d'autres personnes et chaque fois avec le même résultat.

2) Exemple 2 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les brûlures cutanées profondes.

Plusieurs cas de brûlures profondes ont bénéficié d'un traitement avec un polymère biocompatible et chaque fois un soulagement important voire une disparition de la sensation de la douleur ont été observés dans les dizaines de minutes suivant l'application et pour une durée de plusieurs heures.

Ainsi, un homme de 55 ans a, vers 21 heures, été brûlé à la main droite par un produit dérivé de produits lourds de pétrole et largement utilisé pour initier et activer les feux de barbecue. La brûlure a été diagnostiquée par deux médecins successivement le soir même et le lendemain matin comme étant du deuxième degré profond sur une surface représentant principalement environ la moitié de celle de la face externe de la main avec le pouce, l'index et le majeur et quelques zones de la paume allant jusqu'au poignet.

La douleur était extrêmement vive et le blessé devait, selon l'avis d'un chirurgien spécialiste des brûlures et qui était témoin de l'accident, être conduit à l'hôpital et traité par des analgésiques forts (Diantalvic ou morphine), suggérant l'éventualité d'une greffe de peau pour permettre de récupérer une pleine intégrité tissulaire. Environ deux heures après l'accident, une solution de polymère biocompatible à 100 Microg/ml dans du sérum physiologique

imbibée sur des gазes stériles a été déposée sur les parties brûlées. Ces gазes ont ensuite été recouvertes par du tulle gras lui-même imprégné de vaseline.

Dans le quart d'heure qui a suivi l'application du polymère biocompatible, la douleur était devenue tout à fait tolérable et le suffisamment atténuée pour que le brûlé puisse s'endormir sans problème et se réveiller avec la sensation d'une disparition presque totale du sentiment de douleur. Le lendemain, le changement de pansement sur le même principe que la veille a encore augmenté la sensation de bien-être.

L'effet de soulagement et même de suppression totale de la douleur a persisté tout au long du traitement consistant uniquement à appliquer pendant une dizaine de jours sur les lésions une gaze imbibée de la solution de polymère biocompatible.

3) Exemple 3 : Effet antidouleur du polymère biocompatible chez le rat sur des brûlures profondes du deuxième degré.

Le modèle retenu consiste en des brûlures pratiquées sur la face dorsale de rats sans poils (rats hairless). Le modèle a été standardisé par des études préliminaires qui ont établi la reproductibilité du modèle d'étude. A l'origine, ce modèle a visé à évaluer l'effet du traitement par un polymère biocompatible sur la cicatrisation des brûlures et plus précisément au niveau de la ré-épidermisation, de l'angiogenèse et du remodelage du derme. Dans l'étude présentée ci-dessous, seuls sont rapportés les effets des polymères biocompatibles comme agents antidouleur observés au travers des critères notés de 1 à 5 mentionnés ci-dessus.

a) Présentation du modèle.

Le modèle consiste en une brûlure obtenue par application pendant 4 secondes d'un cylindre de laiton de 2 cm de diamètre porté à 100°C dans un bain-marie bouillonnant. La nécrose de coagulation provoquée par l'application sur la peau du rat hairless, de ce cylindre n'est pas totalement homogène d'un point à un autre de la brûlure. Lors de l'examen histologique à trois jours, trois zones peuvent être distinguées en allant de la périphérie vers le centre de la brûlure, zones au niveau desquelles l'épaisseur progressive de la nécrose de coagulation est responsable de brûlures de profondeurs croissantes. Ces trois zones correspondent à des degrés différents de brûlure.

Ainsi, la zone périphérique de la brûlure où la nécrose de coagulation affecte seulement la couche cornée de l'épiderme correspond à une brûlure du premier degré. La zone intermédiaire de la brûlure où la nécrose de coagulation s'étend de l'épiderme jusqu'à la couche granuleuse ou à la partie superficielle du corps muqueux de Malpighi. Cette nécrose de coagulation affecte également l'épithélium des infundibulums pilaires sur une épaisseur équivalente. Il s'agit d'une brûlure superficielle du deuxième degré. Enfin la zone centrale de la brûlure où l'épiderme est nécrosé sur toute sa hauteur, représente de 50 à 60 % de la surface totale brûlée, et correspond à une brûlure du deuxième degré profond.

Ainsi suivant les zones, la nécrose respecte ou non la basale épidermique et touche ou non la partie attenante du derme papillaire. Il s'agit d'une brûlure profonde du deuxième degré ou d'une brûlure superficielle intermédiaire. Des lésions de nécrose identiques à celles de l'épiderme s'observent au niveau de l'épithélium des infundibulums pilaires et s'étendent plus ou moins complètement jusqu'au contenu des glandes sébacées.

b) Protocole expérimental.

Quatorze rats mâles hairless, pesant entre 280 et 300 grammes, ont été répartis par tirage au sort en deux groupes de 7 rats. Après anesthésie des rats selon les protocoles réglementaires de l'expérimentation animale, les brûlures sont réalisées selon le protocole décrit ci-dessus.

Cinq minutes après la réalisation des brûlures, les animaux des groupes traité (G+) et témoin (G-) reçoivent une application topique de 1 millilitre de sérum physiologique contenant ou non 100 microgrammes par millilitre de polymère biocompatible, imbibé sur une compresse stérile. Quelques minutes après, chaque animal reçoit une injection intramusculaire (IM) de sérum physiologique contenant ou non du polymère biocompatible (1,5 milligramme Kilo) sous un volume de 300 microlitres. Les animaux des groupes G+ reçoivent ensuite une injection hebdomadaire par IM de la même dose de polymère biocompatible et ceux des groupes G- une injection de sérum physiologique. Les pansements occlusifs sont constitués d'une couche de tulle gras, surmonté d'un film de Jelonet, Opsite (10 X 14 cm, Smith and Nephew). L'ensemble est recouvert par un sparadrap entourant tout l'abdomen de l'animal.

Les pansements sont changés tous les 2 jours la première semaine puis de façon hebdomadaire le premier mois. Les animaux gardés en cage individuelle n'ont plus de pansement un mois après l'opération.

c) Mesure de la souffrance des animaux.

A J1, J3, J5 et J7, lors des changements de pansement, on note une différence dans le comportement des animaux traités par un polymère biocompatible (+) avec les animaux non traités (-). Les animaux traités sont beaucoup plus calmes et sont manipulés sans se débattre par l'expérimentateur et n'émettent pas de cris. Pour éviter des interférences, les changements de pansements sont réalisés

dans une pièce séparée de l'endroit où les animaux sont gardés et les cages individuelles sont retirées au hasard (rat traité ou non traité par un polymère biocompatible étant changés de pansement sans ordre pré-établi). L'expérimentateur, qui n'est pas informé du traitement par un polymère biocompatible des animaux, protocole en double aveugle, note de 1 à 5 les paramètres suivants:

- Paramètre (a) : Facilité avec laquelle se laisse prendre le rat (1 étant le plus facile) ;
- Paramètre (b) : Facilité avec laquelle il se laisse enlever le pansement ;
- Paramètre (c) : Réaction à la palpation (toucher) de la zone brûlée ;

Le toucher est réalisé par application du tube en laiton utilisé précédemment pour la brûlure, mais à température ambiante, appliqué sans pression sur le centre de la plaie, maintenu en position droite avec la main, pendant 5 secondes.

- Paramètre (d) : Réaction à la palpation en zone périphérique à la plaie ;

Après l'expérience du toucher, la réaction de l'animal à des mouvements de peau est mesurée. Ceci est réalisé en tirant la peau saine prise entre le pouce et l'index de chaque main de l'expérimentateur placée de chaque côté à environ 3 cm du centre initial de la brûlure et par 4 mouvements lents de va et vient d'une amplitude de 2 cm selon un axe perpendiculaire à la colonne vertébrale, l'animal étant maintenu par un deuxième expérimentateur au niveau de la base du cou et des pattes arrières.

- Paramètre (e) : Facilité avec laquelle le rat se laisse traiter pour la détersión de la plaie et le remplacement du pansement ;

- Paramètre (f) : Si les animaux émettaient des signes sonores de souffrance à chacune de ces étapes.

Le tableau 3 ci-après résume les résultats expérimentaux obtenus.

Tableau 3

Jours	J1		J3		J5		J7	
Traitemen t par du RGTA	-	+	-	+	-	+	-	+
Paramètre a	5	2	5	1	2	1	2	1
Paramètre b	5	3	3	2	3	1	3	1
Paramètre c	5	3	5	2	5	1	3	1
Paramètre d	5	3	5	2	5	1	4	1
Paramètre e	5	2	4	2	4	1	4	1
Paramètre f	5	2	5	1	3	1	3	1

Notation de 1 à 5 par ordre croissant d'appréciation des critères

Il est à noter que ces effets anti-douleurs du polymère biocompatible sont observés bien avant même les effets sur la cicatrisation qui n'apparaissent dans ce modèle que 8 à 10 jours après la brûlure, temps nécessaire pour éliminer les tissus nécrotiques.

4) Exemple 4: Effet antidouleur chez l'homme normal atteint d'ulcères cutanés sévères de toutes origines.

Huit cas d'ulcères cutanés chez l'homme ont été traités. Il s'agit de cas compassionnels, présentant tous une artérite de stade IV, pour laquelle aucun traitement n'avait eu d'effet et pour lesquels l'amputation du membre était inévitable et prévue comme seule alternative à un pronostic morbide.

Le protocole a consisté à déposer sur la plaie après détersion, une gaze stérile (10 X 10) préalablement imbibée par 5 ml de polymère biocompatible à 100 microgrammes par ml dans du serum physiologique injectable chez l'homme et la

laisser sur la plaie pendant 10 minutes. La gaze est enlevée et le pansement est fait de façon traditionnelle.

Le premier cas est un homme de 75 ans ulcéré à la maléole interne, sur une très grande surface, rétif à tout traitement depuis deux ans, et sous morphine (Skenan, 2 fois 90 mg/jour). Dès le premier jour de traitement, le malade a senti un soulagement de la douleur qui a complètement disparue après 14 jours. Bien évidemment le malade a arrêté de prendre son médicament antalgique. Il est à noter que l'effet antidouleur du polymère biocompatible est apparu bien avant l'effet sur la cicatrisation, qui s'est étalé sur une période de plus de deux mois.

Le deuxième cas est un homme de 69 ans, diabétique et dont la face dorsale du pied est ulcérée si profondément que les tendons sont à nu. L'ulcère est rétif à tout traitement depuis plus de 6 mois et ce malade est sous antalgique morphinique. Le traitement par le polymère biocompatible a permis un soulagement tel de la douleur qu'après 14 jours, le malade a arrêté de prendre ses antalgiques.

Le troisième cas est une femme de 50 ans, déjà amputée et dont le moignon est ulcéré. L'ulcération évolue et le démembrement complet du moignon jusqu'à la hanche est programmé. Cette femme est sous morphine et benzodiazépines. L'application du polymère biocompatible a permis un soulagement de la douleur tel qu'après deux semaines le malade a arrêté de prendre et la morphine et les benzodiazépines.

Les mêmes effets antidouleur du polymère biocompatible ont été observés dans les cinq autres cas traités.

5) Exemple 5 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur la douleur induite par les boutons de fièvre.

Les herpès labiaux et génitaux sont une infection courante qui se traduit par la formation de boutons au niveau des lèvres (également appelés boutons de fièvre) et muqueuses. Ils évoluent en gonflant, devenant rapidement rouge et régressent en provoquant des fissures superficielles. Ces différentes étapes correspondent à des phases de développement du virus et se traduisent par une douleur croissante avant l'éclatement puis après la formation de la fissure jusqu'à la régression.

L'application locale de polymère biocompatible par simple étirement avec le doigt sur le bouton soulage la douleur et que ce soulagement est aussi perçu lors de la phase d'éclatement et de fissuration.

L'effet du polymère biocompatible sur la cicatrisation de cette fissure était prévisible par les effets déjà décrits du polymère biocompatible sur la cicatrisation des lésions cutanées, mais il n'était pas prévisible que l'effet du polymère biocompatible soit perçu sur la douleur dès la formation du bouton, pendant sa croissance et au moment de son éclosion.

6) Exemple 6 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur la douleur induits par les gercures sur les doigts.

La formation de gercure est fréquente et touche toutes les populations des deux sexes et de tout âge. Ces gercures provoquent une douleur sourde augmentée dès que les doigts sont exposés à la sécheresse, à l'humidité et/ou au froid.

Il a été observé essentiellement sur des populations de femmes d'âge compris entre 40 et 80 ans qui souffrent de gercures plusieurs mois de l'année qu'une seule application locale d'une solution de polymère biocompatible induit un soulagement de la douleur. Ces personnes ont toutes utilisé

sans succès des traitements commerciaux à base de graisse protectrice ou de crème type Neutrogena.

Le soulagement est perceptible dès la première demi-heure et en général dure car il est accompagné par une fermeture rapide des micro-lésions cutanées provoquant la gerçure dans les 24 à 48H suivant sans qu'il soit besoin d'effectuer une autre application de polymère biocompatible.

Plusieurs dizaines de personnes ont ainsi pu être traitées avec chaque fois le même succès. Le polymère biocompatible a dans tous les cas traité la douleur et la gêne occasionnées par la gerçure dans un premier temps et les microfissures cutanées dans un deuxième temps.

Souvent un effet synergique du polymère biocompatible avec des crèmes antibiotiques (auréomycine ou néomycine à 2%) a souvent été observé.

7) Exemple 7 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur la douleur induite par une hyperkératinisation de la peau ou par le psoriasis.

Un effet d'apaisement de l'irritation cutanée provoquée par des dermites de diverses origines a été observé dans différents cas suite à un traitement par des polymères biocompatibles.

Un dentiste dont les mains étaient devenues hyperkératinisées à la suite d'une dermite rétive à tout traitement souffrait au point de plus pouvoir exercer son métier a été soulagé par l'application de polymère biocompatible en solution ou en pommade (par exemple en gel chargé de carboxymethylcellulose méthyl cellulose alors que seuls des corticoïdes en pommade avaient permis de le soulager mais pas avec la même efficacité et surtout le traitement n'avait pas pu être prolongé. Un traitement quotidien de 15 jours par le polymère biocompatible suivi

d'une application hebdomadaire a suffit à régler durablement ce problème.

Il en est de même du soulagement apporté par un badigeonnage de crevasses qui se forment sous les pieds dans les zones fortement kératinisés. Ces crevasses peuvent être très douloureuses. L'application de polymère biocompatible apporte un soulagement de la douleur et cet effet a été observé sur plusieurs personnes.

8) Exemple 8 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les lésions cutanées induites par radiothérapie.

Le traitement des cancers par radiothérapie provoque des brûlures et des micro-lésions cutanées douloureuses dans la zone irradiée. Plusieurs patients ont été traités parfois avant irradiation mais toujours après par du polymère biocompatible déposé en gouttes, en vaporisation (spray) ou en gel sur la zone irradiée. Dans tous les cas, la douleur a été soulagée dans l'heure qui a suivi l'irradiation. L'application de polymère biocompatible en pommade avant l'irradiation a également été efficace pour soulager la douleur d'une manière préventive.

9) Exemple 9 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les souffrances du tympan.

Sur un cas adulte (homme de 56 ans) souffrant d'une otite bilatérale et douloureuse des deux côtés, du polymère biocompatible a été instillé en gouttes sur un seul des tympans. L'effet antidouleur du polymère biocompatible n'a été ressenti que sur l'oreille traitée. La douleur dans l'oreille traitée étant revenue le lendemain, la deuxième instillation a été réalisée cette fois sur les deux tympans qui ont été tous les deux soulagés.

10) Exemple 10 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les douleurs de la cornée.

Le modèle utilisé est celui de l'induction d'ulcères sur des cornées de lapins par application pendant quelques secondes d'un disque de 0,5mm de diamètre imbibé d'une solution de NaOH. Le jour de l'ulcération, les lapins anesthésiés sont traités par instillation de deux gouttes de polymère biocompatible en solution à 100 microgrammes par ml dans du sérum physiologique ou par instillation de deux gouttes de sérum physiologique seul (contrôle).

Le lendemain, l'effet analgésique de l'anesthésie étant disparu, les lapins montrent une sensibilité extrêmement différente selon qu'ils ont ou non reçu un traitement au polymère biocompatible. Les lapins traités se laissent ouvrir l'œil traité sans cris, n'ont pas de photophobie visible. L'instillation de polymère biocompatible est reçue immédiatement comme un soulagement alors que l'instillation de sérum physiologique ne semble pas provoquer de soulagement chez la population témoin.

Ces effets observés chez le lapin ont depuis été confirmés chez l'homme. Ainsi, un effet de confort et de soulagement a-t-il été perçu chez les personnes portant des verres de contact et qui ressentaient une gêne et irritation manifestée par des picotements. L'instillation d'une goutte d'une solution de polymère biocompatible a immédiatement soulagé et permis de maintenir le port de ces lentilles alors que, sans polymère biocompatible, les lentilles devaient être enlevées. L'effet a été encore plus sensible chez des personnes traitées au laser dans le cadre d'une chirurgie correctrice. La gêne, parfois douloureuse pendant quelques jours et provoquée par cette chirurgie disparaît par simple instillation de une à deux gouttes de polymère biocompatible en solution à 100 microgrammes/ml, une à deux fois par jour.

11) Exemple 11 : Effet antidouleur du polymère biocompatible sur les brûlures des voies aériennes respiratoires.

Ce même soulagement a été observé après intoxications et brûlures pulmonaires dont les origines étaient l'inhalation de fumées provenant de feux ou de gaz toxiques. Dans ce cas, le polymère biocompatible a été inhalé après avoir été mis en aérosol.

Ainsi, lors d'un incendie provoqué par la combustion de bois, la forte fumée dégagée a provoqué une suffocation respiratoire et des brûlures pulmonaires douloureuses. L'inhalation de polymère biocompatible vaporisé en aérosol a provoqué un soulagement rapide de la douleur. Le polymère biocompatible était en solution aqueuse dans du sérum physiologique à 100 microgrammes/ml et l'aérosol réalisé à l'aide un tube en verre capillaire plongeant dans la solution et un système de pression gazeuse poussant le polymère biocompatible au travers ce capillaire. Ce même effet de soulagement de la douleur a été observé après inhalation accidentelle de vapeur de formol.

12) Exemple 12 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les ulcérations d'estomac.

Les effets antidouleur sur les ulcérations de l'estomac ont été observés dans deux cas.

L'un était un homme de 45 ans africain et souffrant d'un ulcère à l'estomac diagnostiqué par endoscopie mais non traité (par antibiothérapie contre Helico Bacter) et suffisamment sévère pour que la douleur lui impose un régime sans alcool et sans aucun excitant gastrique (piments, café, etc.). Malgré ce régime, cet homme souffrait d'une sensation permanente de brûlure, particulièrement exacerbée aux heures des repas. L'ingurgitation par voie orale de 20 ml de

polymère biocompatible en solution dans du sérum physiologique à 100 microgrammes par ml tous les trois jours a supprimé toutes douleurs et ce, dès le premier jour du traitement qui a duré trois semaines sans rechutes après 6 mois.

L'autre cas a été l'un homme de 57 ans dont les sensations de brûlure à l'estomac sont régulièrement calmées dans les minutes suivant l'absorption d'une gorgée de 20 ml de polymère biocompatible.

13) Exemple 13 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les aphtes, sur les maux de gorges et sur les parodontites.

L'application de polymère biocompatible soit directement sur des aphtes buccaux à l'aide d'un coton-tige imbibé de polymère biocompatible ou par simple bain de bouche provoque un soulagement radical de la douleur.

Il en est de même pour les douleurs au niveau des gencives provoquées par le déchaussement des dents. Dans ce cas, nous avons observé une meilleure efficacité après un brossage des dents et des zones sensibles imprégnée avec une brosse trempée dans une solution de polymère biocompatible.

L'effet antidouleur a été observé dans une série d'expérimentations dans un modèle de parodontites induite chez le hamster. Le modèle expérimental est tel que celui publié dans Escartin et al., « A new approach to treat tissue destruction in periodontitis with chemically modified dextran polymers », FASEB J., 2003, vol. 17, 636-643. Dans cette série d'expériences, les animaux traités par injection par voie intramusculaire de polymère biocompatible à 0,4 mg/kg ou à 1,5 mg/kg souffraient apparemment moins que ceux qui ne subissaient aucun traitement. La diminution de la douleur étant appréciée sur des critères comportementaux et à l'aspect des poils et se manifestant par une moins grande

hypersensibilité des animaux aux stress que représentaient l'approche de l'expérimentateur et l'agitation devant des bruits et surtout par une prise plus rapide des rations alimentaires, suggérant une gêne moindre des animaux traités avec un polymère biocompatible.

De même, une femme de 52 ans, souffrant de douleur de gorges et d'extinction de voie a été soulagée par des bains de bouches et gargarismes avec un polymère biocompatible.

14) Exemple 14 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les tendons.

Plusieurs cas de douleurs tendineuses ont été traités par un polymère biocompatible administré par simple massage sur le site douloureux. Ainsi, les observations suivantes ont été réalisées.

Un adulte de 57 ans, gaucher et joueur de tennis avait une tendinite douloureuse au coude gauche et avait renoncé à pratiquer ce sport après avoir suivi plusieurs traitements dont plusieurs injections locales de corticoïdes à 6 mois d'intervalle et un arrêt total du tennis de deux ans. La douleur avait disparu, mais réapparaissait au moindre effort engageant ses tendons du coude. A l'issue d'une journée ayant fortement sollicité son coude, cet homme avait une douleur intense au coude. L'application locale de polymère biocompatible par massage avec une solution à 100 microgrammes par ml en sérum physiologique a en quelques dizaines de minutes complètement permis la disparition de cette douleur.

De même, il a été observé que l'injection locale ou l'application en pommade des polymères biocompatibles au niveau des zones douloureuses des tendons comme pour le coude ou encore le genou soulage rapidement et d'une manière durable la douleur. Ainsi, sur plusieurs tendinites du coude comme les "tennis elbow", ou les tendons ischémisés du genoux

comme dans la maladie de Otschsch Good Schlatter ou encore sur des souffrances des tendons des pieds comme le tendon d'Achille chez les sportifs, l'administration de polymère biocompatible induit des effets de soulagement rapide et importants des douleurs.

Le même traitement a été appliqué aux chevaux de courses souffrant de tendinites des zones articulaires des jambes. Ainsi une série d'injections dans la zone péri-tendineuse de quelques dizaines de microlitres de polymère biocompatible a permis de soulager la douleur et ce soulagement s'est manifesté par une absence de claudication après une quinzaine de jours. Le traitement a été poursuivi avec une fréquence hebdomadaire et une reprise de l'entraînement après deux mois a montré une absence de claudication, de douleur au toucher et une amélioration des performances des animaux.

15) Exemple 15 : Effets antidouleur du polymère biocompatible sur les arthroses ou arthrites.

Plusieurs cas de douleur émanant de problèmes arthrosiques ou inflammatoires au niveau de l'articulation du genou ont été soulagés par application de polymère biocompatible soit en solution en serum physiologique à 100 microgramme par ml soit aux mêmes concentrations en pommade faite avec du gel de carboxyméthylcellulose de sodium (Aqualon) à 4,5% complément à 100% ou un gel neutre d'hydroxypropylcellulose (Kucel d'aqualon type 99MF EP à 3% complément à 100%). Les personnes traitées étaient sous antalgique (3 comprimés par jour de Voltarène forme LP à 100). Un simple massage avec du polymère biocompatible a provoqué un soulagement après un quart d'heure pour une durée de deux à trois heures. Ce traitement répété a évité à ces personnes des prises de Voltarène. Après trois jours de ce traitement, les douleurs étaient ressenties de plus en

plus rarement malgré un usage modéré du genou. Enfin après une quinzaine de jours, l'application de polymère biocompatible une fois par jour était suffisante pour éviter toute douleur.

16) Exemple 16 : Effets antidouleur du polymère biocompatible après une chirurgie orthopédique.

L'effet antidouleur du polymère biocompatible a été observé chez une femme de 50 ans qui venait de subir une opération de raidissement des os du pied. Il s'agissait d'une correction d'un algus valgus et de deux autres doigts de pieds en insérant une tige métallique dans ces os afin de maintenir l'axe du doigt dans la bonne position. Cette opération déjà réalisée chez cette personne trois ans auparavant avait provoqué une très grande douleur pendant plus d'une semaine et une douleur encore importante pendant trois semaines. A la suite de la deuxième intervention, cette personne a reçu une injection intramusculaire de polymère biocompatible sur la base de 1,5 mg/kg aux jours 2, 4 et 8 post-opératoires. La douleur a disparu dans l'heure suivant la première injection pour revenir au 2^{ième} jour puis a de nouveau disparu dans l'heure qui a suivi la deuxième injection de polymère biocompatible le 4^{ième} jour pour ne revenir que le 7^{ième} jour. Elle a à nouveau disparu dans l'heure qui a suivi la réinjection au 8^{ième} jour et cette fois définitivement.

REVENDICATIONS

1) Utilisation d'un polymère biocompatible répondant à la formule générale (I) suivante



dans laquelle :

A représente un monomère,

X représente un groupement RCOOR' ,

Y représente un groupement O ou N-sulfonate fixé sur A et répondant à l'une des formules suivante $-\text{ROSO}_3\text{R}'$, $-\text{RNSO}_3\text{R}'$ dans lesquelles :

R représente une chaîne hydrocarbonée aliphatique, éventuellement ramifiée et/ou insaturée et qui peut contenir un ou plusieurs cycles aromatiques et R' représente un atome d'hydrogène ou un cation.

a représente le nombre de monomères,

x représente le taux de substitution des monomères A par des groupements X,

y représente le taux de substitution des monomères A par des groupements Y,

pour la préparation d'une composition pharmaceutique, dermatologique ou cosmétique destinée à la prévention, au soulagement et/ou au traitement des gênes, désagréments et douleurs.

2) Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle les monomères A identiques ou différents sont choisis parmi les sucres, les esters, les alcools, les acides aminés, les nucléotides, les acides nucléiques ou les protéines.

3) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que a est tel que la masse desdits polymères de formule (I) est supérieure à environ 2000 daltons.

4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que x est compris entre environ 20 et 150%, et de préférence est de l'ordre de 50%.

5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que y est compris entre environ 30 et 150%, et de préférence est de l'ordre de 100%.

6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le radical R est choisi parmi un groupement alkyle, allyle, aryle, linéaires ou ramifiés.

7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit polymère biocompatible comprend des groupements chimiques fonctionnels Z, différents de X et Y, capables de conférer audit polymère des propriétés biologiques ou physicochimiques supplémentaires.

8) Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que le taux de substitution de l'ensemble des monomères A par des groupements Z représenté par « z » est compris entre 0 et 50 %, et de préférence de l'ordre de 30%.

9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce que le groupement Z est une substance capable de conférer auxdits polymères une meilleure solubilité ou lipophilie.

10) Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que les groupements Z sont identiques ou différents et sont des acides aminés, des acides gras, des alcools gras,

des céramides, ou des dérivés de ceux-ci, ou encore des séquences nucléotidiques d'adressage.

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce que les groupements Z sont identiques ou différents et sont des agents thérapeutiques ou de diagnostic.

12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique ou dermatologique est destinée à prévenir, à soulager et/ou à traiter des douleurs induites par des lésions chez un individu au niveau d'une zone de contact avec un milieu extérieur.

13) Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que lesdites lésions sont choisies parmi les lésions cutanées, les lésions de la cornée, les lésions du tympan, les lésions du tractus digestif, les lésions du tractus respiratoire telles que les lésions pulmonaires et les lésions du tractus uro-génital.

14) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique ou dermatologique est destinée à prévenir, à soulager et/ou à traiter des douleurs au niveau des tendons, des cartilages et/ou des articulations.

15) Utilisation d'un polymère biocompatible tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la préparation d'une composition de confort et notamment cosmétique pour la prévention et le soulagement des gènes et désagréments cutanés tels que picotements, irritations, démangeaisons et tiraillements cutanés.

Figure 1

Détermination de la structure générique des RGTA

$$\sim \left\{ A_a - X_x \right\} \sim Y_y - Z_z$$

 $A = \text{monomère}$ $a = \text{nombre de monomères}$

$X = \text{une fonction carboxylique}$ $Y = \text{une fonction sulfonate}$ $Z = \text{un autre groupement}$
 $x = \text{taux de substitution}$ $y = \text{taux de substitution}$ $z = \text{taux de substitution}$



PCT/FR2004/002780



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.